

eine Injektion alle zwei Wochen wirksamer als eine monatliche Dosierung [Agarwal K et al., Abstract LB-17]. Vielversprechende Ergebnisse für die Weiterentwicklung zeigte auch eine Phase-Ib-Studie mit dem Kapsid-Inhibitor JNJ-56136379 (JNJ-379), der die Formation der viralen, dauerhaft in den Hepatozyten vorliegenden ccc-DNA verhindert [Zoulim F et al., Abstract LB-15]. Die Immunmodulation steckt zwar noch in den Kinderschuhen, scheint aber ebenfalls Erfolg versprechend zu sein, beispielsweise mit dem TLR(Toll-like Rezeptor)-7-Agonist Vesatolimod [Agarwal K et al. Abstract 930] oder dem Immunmodulator Inarigivir [Yuen MF et al., Abstract 39].

Andrea Warpakowski

The Liver-Meeting 2017, AASLD-Kongress, 20. – 24.10.2017, Washington



## Regelmäßige Fortbildung Hepatologie

- ▶ **Teil 1: AASLD-Kongress 2017** in Ausgabe 1/2018
- Teil 2: NASH, Fettleber – Prof. Ali Canbay, Magdeburg
- Teil 3: Hämochromatose – Prof. Claus Niederau, Oberhausen
- Teil 4: Hepatitis B – Prof. Thomas Berg, Leipzig
- Teil 5:  $\alpha_1$ -Antitrypsinmangel – Prof. Christian Trautwein, Aachen
- Teil 6: Hepatitis C – Prof. Heiner Wedemeyer, Hannover

## NAFLD: Prüfung zahlreicher neuer Therapieansätze

Gewicht reduzieren, Lebensstil adjustieren, Diabetes-therapie optimieren – dies sind die etablierten Therapien bei nicht alkoholischer Fettleber und Steatohepatitis. Nun wird eine Fülle von Substanzen untersucht, die in fortgeschrittenen Stadien helfen sollen.

Die nicht alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) ist ein weltweites Problem. Die Prävalenz in der erwachsenen deutschen Bevölkerung liegt bei 27 % und bei zirka 2,5 Millionen Patienten liegt die entzündliche Form der Steatohepatitis vor. Es wird damit gerechnet, dass sich die Zahl der Zirrhosen, die sich auf dem Boden einer nicht alkoholischer Steatohepatitis (NASH) entwickelt, bis zum Jahr 2030 verdoppeln wird, berichtete Prof. Frank Tacke, Universitätsklinik RWTH Aachen. Eine aktuelle Metaanalyse [Dulai PS et al. Hepatology 2017;65:1557] mit 1.495 NAFLD-Patienten zeigt, dass die Gesamtmortalität mit steigendem Fibrosierungsgrad der Leber zunimmt. Auch die leberbezogene Sterblichkeit steigt ab dem Fibrosierungsgrad 3–4 deutlich an. Wie eine aktuelle Kohortenstudie demonstriert [Vilar-Gomez ES et al., Abstract 60], sterben ab dem Stadium Child A6 die Mehrzahl aller Patienten an hepatischen Ursachen. Aufgrund der Häufigkeit der Erkrankung rollt hier ein erhebliches epidemiologisches Problem auf die Hepatologie zu.

Fortschritte gibt es in der Diagnostik bei der nicht invasiven Fibrosebestimmung. Mit einem neuen Score, der neben Alter, BMI, Diabetes und Thrombozyten den Biomarker Pro-C3 berücksichtigt, kann man bei gut 80 % der Patienten ausschließen, dass eine fortgeschrittene Fibrose vorliegt [Boyle MP et al. #93].

### Neue therapeutische Ansätze

Eine Phase-II-Studie mit einem oralen Inhibitor der Acetyl-CoA-Carboxylase (ACC) stellte die Firma Gilead vor [SL-0976, Looma R et al., Late Breaker Abstract 9]. 126 NASH-Patienten wurden zwölf Wochen mit zwei Dosierungen (5, 20 mg) oder Placebo behandelt. Die höhere Dosierung führte zu einer signifikanten Abnahme des per MRI ermittelten Leberfettgehaltes sowie des Fibrosemarkers TIMP-1. ACC katalysiert die Synthese hepatischer Fettsäuren, die zur Steatose beitragen.

Die Firma BMS hat ein pegyliertes Analogon des Fibroblast Growth Factor 21 (FGR21) in klinischer Entwicklung, das Lipidparameter reduziert, die Insulinsensitivität erhöht und antifibrotisch wirkt. In einer doppelblinden Phase-II-Studie [Sanyal A et al., Abstract 182] erhielten 50 Patienten zwei Dosierungen des Medikamentes und 25 Patienten Placebo. Nach 16 Wochen zeigte sich in beiden Verumgruppen eine absolute Verbesserung der hepatischen Fettfraktion (MRI-PDFF) um 6,8 % respektive 5,2 %, versus 1,2 % unter Placebo. Die Transaminasen ALT und AST sanken um zirka 30 %. Auch Adinopectin, Triglyzeride, Lebersteifigkeit und Pro-C3 verbesserten sich.

Ein weiterer neuer Therapieansatz ist die synthetische Gallensäure nor-Ursodeoxycholsäure (norUDCA), zu dem Ergebnisse einer explorativen Studie aus Deutschland mit knapp 200 Fettleberpatienten im Frühstadium vorgestellt wurden. Die Daten geben ein Signal, so Prof. Tacke, dass die Transaminasen dosisabhängig sinken, zum Beispiel um 17,4 % bei einer Dosis von 1.500 mg. Es gibt noch keine Daten zur Histologie.

Darüber hinaus werden derzeit folgende weitere Therapieansätze in Phase-II- oder Phase-III-Studien untersucht:

- ▶ Elafibranor, ein PPAR-alpha und -delta-Agonist (Genfit)
- ▶ Obeticholsäure, ein FXR-Agonist (Intercept)
- ▶ Selonsertib, ein ASK1-Inhibitor (Gilead)
- ▶ Ceniciviroc, ein CCR2/CCR5-Rezeptorantagonist, der von Allergan, Takeka und Tobira Therapeutics entwickelt wird.

### Placebowirkung bei NASH

Interessant sind die Ansprechraten bei NASH auf eine Placebobehandlung. In einer Metaanalyse von 33 randomisierten Studien [Han et al., Abstract 2137] waren alle Patienten der Placebogruppen zu Lebensstiländerungen angehalten und sechs Monate beobachtet worden. Insgesamt zeigten 23 % eine Verbesserung des NAFLD-Aktivitätsscores (NAS) um mehr als zwei Punkte. Verbessert wurden insbesondere die Steatosis und das „Ballooning“. Auswertet wurden histologische Daten (kleiner Score bei 665 Patienten), MR-Spektroskopiedaten (289 Patienten) und MR-PDFF-Ergebnisse (61 Patienten).

Dr. med. Dirk Einecke

The Liver-Meeting 2017, AASLD-Kongress, 20. – 24.10.2017, Washington